



Università di Pisa
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

TESI DI LAUREA:

**CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'ATTACCO EMICRANICO
ASSOCIATO A OSMOFobia**

Relatore:
Chiar.mo Prof. Ubaldo Bonuccelli

Candidata:
Silvia Isoppo

Anno Accademico 2014-2015

INDICE

Riassunto	3
Lista delle principali abbreviazioni	7
Introduzione	
Epidemiologia dell'emicrania	8
Fisiopatologia	10
<i>Ipotesi e teorie generali</i>	
<i>Alterazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali e neuromodulatori</i>	
<i>Meccanismi genetici</i>	
Presentazione clinica	19
Integrazioni multisensoriali nell'emicrania	23
Osmofobia ed emicrania	25
<i>Studi di neuroimaging</i>	
<i>L'odore come fattore scatenante degli attacchi emicranici</i>	
<i>Osmofobia durante l'attacco di emicrania</i>	
<i>Osmofobia in età giovanile</i>	
<i>Ipersensibilità olfattiva fra un attacco e l'altro</i>	
Scopo della tesi	38
Materiali e metodi	39
Analisi statistica	42
Risultati	44
Discussione	47
Bibliografia	54
Tabelle	62
Appendici	66

RIASSUNTO

L'ipersensibilità sensoriale è una delle caratteristiche prominenti durante l'attacco di emicrania. Questa caratteristica potrebbe essere dovuta a una più bassa soglia agli stimoli visivi, olfattivi, uditivi e somatosensoriali, per cui il paziente emicranico durante l'attacco lamenta comunemente, oltre al dolore, sintomi quali la fotofobia, fonofobia, osmofobia ed allodinia cutanea.

L'osmofobia è una forma di avversione agli odori che può comparire durante gli attacchi di emicrania e rappresenta la percezione spiacevole di un odore che normalmente viene considerato piacevole o neutro. Le stime di prevalenza di osmofobia durante l'emicrania variano dal 25 al 43%. L'osmofobia è un sintomo molto specifico dell'emicrania tanto che, quando riferita dal paziente durante l'attacco, orienta verso la diagnosi di emicrania nonostante non sia inserita nei criteri diagnostici per emicrania.

Lo scopo di questa tesi è stato di valutare se i pazienti con attacchi emicranici associati a osmofobia nella fase critica abbiano delle caratteristiche cliniche diverse rispetto ai pazienti con attacchi non associati a osmofobia.

In particolare, con un disegno di studio cross-sectional e attraverso un'intervista clinica strutturata, ci siamo prefissati di descrivere nelle due sottopopolazioni del nostro campione un'eventuale diversa distribuzione delle tipiche caratteristiche sintomatologiche dell'attacco emicranico: presenza o meno di aura emicranica, durata della cefalea, numero di giorni cefalea al mese, caratteristiche del dolore, sede del dolore, presenza di altri sintomi

associati oltre all'osmofobia (fotofobia, fonofobia, nausea/vomito, allodinia). Inoltre, abbiamo indagato la presenza e il numero di eventuali fattori scatenanti, e la presenza di sintomi affettivi (ansiosi e depressivi) durante la fase intercritica.

Lo studio è stato eseguito in ambito ambulatoriale e duecento pazienti sono stati valutati da un neurologo esperto in cefalee il quale, in accordo con i criteri della International Classification of Headache Disorders-2nd edition (ICHD-II), ha effettuato la diagnosi di emicrania con aura o senza aura.

Sono stati esclusi i pazienti in cui l'emicrania era insorta meno di sei mesi prima dell'inizio dello studio, pazienti in terapia profilattica antiemicranica, e pazienti in cui erano presenti comorbidità con altre cefalee primarie o con cefalea da abuso di farmaci sintomatici. È stato necessario utilizzare tali criteri di esclusione in quanto sia la cefalea di tipo tensivo -una cefalea primaria spesso in comorbidità con l'emicrania- sia la cefalea da abuso di farmaci, hanno patogenesi distinte da quella dell'emicrania; inoltre l'uso di farmaci profilattici, specialmente di antiepilettici, può ridurre l'eccitabilità corticale e modificare le caratteristiche cliniche dell'attacco emicranico.

Sono stati inoltre esclusi i pazienti con età inferiore a 18 anni, pazienti con rilevanti condizioni mediche o psichiatriche e in terapia contraccettiva a meno di sei mesi dall'inclusione nello studio.

Ad ogni paziente è stato somministrato un questionario strutturato che includeva le caratteristiche demografiche, la durata di malattia, la durata degli attacchi e la loro frequenza, la qualità del dolore ed eventuali sintomi associati

tra cui, oltre all'osmofobia, anche nausea, vomito, fotofobia e fonofobia. L'eventuale presenza di sintomi ansiosi o depressivi è stata valutata mediante due brevi questionari autosomministrati, rispettivamente la 7-Item Generalised Anxiety Disorder (GAD-7) e la 9-Item Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Per quanto riguarda i fattori scatenanti l'emicrania, è stato chiesto ai pazienti di sceglierli da una lista contenente quelli più comunemente riportati in letteratura (stress, stanchezza, relax, eccesso di sonno, privazione di sonno, fluttuazioni ormonali, rumori, luci, odori, fame, cibi e alcol).

L'allodinia durante l'attacco è stata valutata con l'Allodynia Symptoms Checklist 12 (ASC-12).

Il campione è stato suddiviso in due gruppi, uno di 116 pazienti che riportava osmofobia durante l'attacco e uno di 84 che non la riportava. Il primo gruppo mostrava punteggi più alti per quanto riguarda l'intensità del dolore valutata mediante la scala VNS (8.63 ± 1.30 vs 8.02 ± 1.39 ; $p=0.002$) mentre per le altre variabili non sono state rilevate differenze statisticamente significative.

Mediante un modello di regressione logistica è stata valutata l'influenza di alcune variabili nel determinare la probabilità di riscontrare osmofobia nei pazienti emicranici. Solo l'aura (OR 0.421, 95%CI 0.195-0.909; $p=0.028$), l'intensità del dolore durante l'attacco (OR 1.391, 95%CI 1.089-1.776; $p=0.008$) e i sintomi ansiosi (OR 1.099, 95%CI 1.001-1.207; $p=0.047$) sono risultati statisticamente significativi.

Da questi risultati emerge che i pazienti che soffrono di attacchi di emicrania associati a osmofobia mostrano caratteristiche cliniche differenti rispetto ai

pazienti senza osmofobia, in particolare una maggiore intensità del dolore durante l'attacco, una maggiore vulnerabilità ai sintomi ansiosi e una minor frequenza di aura.

Tra i risultati non statisticamente significativi, è da rilevare, come trend, che la suscettibilità ai fattori scatenanti sembra più elevata nei pazienti con osmofobia, così come il numero di giorni di cefalea al mese, la durata di ogni attacco, la durata di malattia emicranica, fotofobia, fonofobia e allodinia.

I risultati di questo studio trovano una possibile spiegazione nell'ipotesi che l'osmofobia, così come i sintomi affettivi, possano risultare da una disfunzione di aree cerebrali in comune. A supporto di tale teoria, gli studi di neuroimaging funzionale effettuati durante l'attacco di emicrania hanno rilevato un'attivazione nelle aree coinvolte nella percezione del dolore, incluso il sistema limbico (ad esempio insula, talamo, corteccia cingolata), tipicamente interessato anche nei disturbi d'ansia e dell'umore. L'osmofobia, in effetti, consiste anche in una componente emozionale di avversione.

Nonostante l'apparente sovrapposizione nelle strutture neuroanatomiche coinvolte, a tutt'oggi la correlazione tra l'osmofobia, le manifestazioni affettive e la percezione del dolore non è stata ancora ben esplorata, ma una possibile associazione funzionale potrebbe spiegare perché l'emicrania sia un disturbo così complesso sia dal punto di vista eziopatogenetico che come presentazione clinica.

LISTA DELLE PRINCIPALI ABBREVIAZIONI

5HT= 5 Idrossi-Triptamina

AMPA= α -Amino-3-Idrossi-5-Metilisoxazolo-4-Propinato

ASC-12= Allodynia Symptoms Check-list

BMI= Body Mass Index

CGRP= Calcitonine Gene Related Peptide

CSD= Cortical Spreading Depression

FHM= Familial Hemiplegic Migraine

GAD-7= Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale

ICHD= International Classification of Headache Disorders

MTHFR= 5-10-Metilen-tetraidrofolato-reduttasi

NMDA= N-Metil-D-Aspartato

NO= Ossido Nitrico

PHQ-9= Patient Health Questionnaire 9-Item Scale

TRPA-1= Transient Receptor Potential A1

VNS= Verbal Numeric Score

INTRODUZIONE

Epidemiologia dell'emicrania

La cefalea è definita come un disturbo doloroso della testa associato talvolta a una dolorabilità al viso e/o al collo. Si tratta di una patologia molto comune che viene distinta in “primaria”, vale a dire indipendente da altre condizioni, e “secondaria”, quando causata da una patologia sottostante.

Fra le cefalee primarie, l'emicrania rappresenta una forma molto frequente con una prevalenza in Europa del 14,7% (Ferrarese C et al., 2011).

L'emicrania è una delle più comuni condizioni neurologiche che si riscontrano nella pratica clinica. Per il suo importante impegno sintomatologico, associato alla tendenza a cronicizzare, comporta significative ripercussioni a livello di funzionamento individuale e sociale. Infatti, l'Organizzazione Mondiale della Sanità colloca l'emicrania al settimo posto tra le principali cause di disabilità nel mondo, e al terzo posto considerando il solo sesso femminile (WHO, Atlas of Headache Disorders and Resources in the World, 2011).

La prevalenza dell'emicrania è di circa il 6% nel sesso maschile e di circa il 18% in quello femminile; la prevalenza in base all'età è maggiore tra i 25 e i 55 anni, con un picco intorno ai 20-45 anni. Dopo i 70 anni la prevalenza è del 7-9% nelle donne e del 3-4% negli uomini (Lipton et al., 2001).

Generalmente l'esordio avviene in età adolescenziale ma può avvenire anche nell'infanzia; nell'80% dei pazienti si manifesta entro la terza decade di vita.

Nei casi a esordio prepubere l'emicrania colpisce maggiormente gli individui

di sesso maschile. Il picco di incidenza dell'emicrania senza aura è, infatti, intorno ai 12 anni nei maschi, e intorno ai 15 anni nelle femmine (Lipton et al., 2001).

Per un corretto inquadramento clinico dell'emicrania, appare importante valutare la sua frequenza, cioè il numero medio di attacchi o di giorni con cefalea in un determinato periodo di tempo (generalmente viene considerata la frequenza mensile nei 3 mesi più recenti). Studi generali di popolazione stimano che, per la maggior parte dei pazienti che soffrono di emicrania, la frequenza media di attacchi cefalalgici sia di circa uno al mese (Rasmussen et al., 1991).

La presenza di ripetuti attacchi condiziona fortemente la qualità di vita dei pazienti, poiché compromette in maniera significativa la partecipazione ad attività familiari e sociali.

Inoltre, le ripercussioni in ambito socio-economico comportano elevati costi diretti e indiretti. I costi diretti sono rappresentati dalle risorse impiegate in visite mediche e specialistiche, farmaci, test strumentali e di laboratorio, ricoveri in ospedale; i costi indiretti sono calcolati considerando la perdita di giorni lavorativi e la riduzione del rendimento nelle attività professionali dovute all'emicrania.

FISIOPATOLOGIA DELL'EMICRANIA

Ipotesi e teorie generali.

La fisiopatologia dell'emicrania non è pienamente conosciuta, tuttavia sono state ipotizzate diverse teorie qui di seguito elencate.

La *teoria vasogenica o vascolare* ipotizza che la causa del dolore pulsante possa dipendere da un alterato meccanismo di costrizione-dilatazione dei vasi cerebrali che, dilatandosi e costringendosi ritmicamente, danno luogo alla pulsatilità del dolore. A favore di tale ipotesi vi sono appunto il carattere pulsante del dolore e la sua attenuazione dopo compressione della carotide comune (Buzzi et al., 2005).

Secondo la *teoria trigemino-vascolare*, sviluppata da Moskowitz nel 1984 grazie a una serie di esperimenti su modelli animali, la stimolazione antidromica delle fibre C trigeminali provocherebbe il rilascio di neuropeptidi quali la sostanza P, il CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide) e la neurochinina A, in grado di indurre edema tissutale con conseguente infiammazione sterile e innesco del dolore emicranico.

La cosiddetta *teoria centrale* identifica la causa dell'emicrania in una condizione di aumentata eccitabilità neuronale, in particolare a livello della corteccia, del grigio periacqueduttale, dei nuclei del rafe, del locus coeruleus, del talamo e del nucleo salivatorio superiore (Welch et al., 2001). È stato ipotizzato che una disfunzione dei canali del calcio, un difetto energetico mitocondriale o una riduzione dei livelli plasmatici di magnesio possano indurre una alterata eccitabilità neuronale con conseguente riduzione della

soglia dolorifica nei pazienti affetti da emicrania (Ferrarese C et al., 2011).

Studi elettrofisiologici volti all'identificazione di tale condizione di ipereccitabilità, hanno dimostrato una maggior ampiezza dei potenziali corticali sensitivi evocati nei pazienti emicranici rispetto ai controlli nel periodo interictale (Schoenen J et al., 2006). Grazie a studi PET con $H_2^{15}O$, eseguiti durante gli attacchi emicranici, è stato possibile rilevare un'attivazione controlaterale alla sede del dolore riferita dal paziente di strutture quali il grigio periacqueduttale, il nucleo dorsale del rafe e il locus coeruleus, tutte coinvolte nella modulazione centrale del dolore e nella regolazione vasomotoria (Afridi et al., 2005). L'attivazione di tali aree è in grado di scatenare una serie di eventi biochimici che causano modificazioni piastriniche, variazioni del calibro vasale e rilascio di neurotrasmettitori algogeni.

Diversi studi hanno evidenziato come l'aura emicranica possa essere spiegata da un fenomeno definito "cortical spreading depression" (CSD), un evento neurovascolare caratterizzato da un'onda di depolarizzazione neuronale e gliale che si propaga anteriormente lungo la corteccia cerebrale alla velocità di 2-6 mm/min, partendo dai lobi occipitali, seguita da un periodo più o meno lungo di soppressione dell'attività neuronale (Eikermann-Haerter et al., 2010). Alla CSD si associano le variazioni del flusso ematico cerebrale, e durante la prima fase di depolarizzazione si può osservare un incremento del flusso regionale ematico che in alcune specie raggiunge il 200% del valore normale. Segue quindi una fase di ipoperfusione relativa, cui corrisponde un periodo di riduzione di attività biochimica neuronale detta soppressione neuronale

(Eikermann-Haerter et al., 2010).

La stretta relazione temporale tra la fase di aura e l'inizio della sintomatologia emicranica, ha portato a ipotizzare che la CSD potesse essere alla base non soltanto dei sintomi dell'aura, ma anche del dolore cefalalgico (Eikermann-Haerter et al., 2010). Moskowitz e colleghi hanno dimostrato in modelli animali che l'induzione di una serie di CSD ripetute può portare all'aumento dell'espressione del marker di attivazione neuronale c-Fos a livello del nucleo caudale trigeminale. La CSD potrebbe, quindi, propagandosi attraverso le vie discendenti, attivare il sistema nocicettivo trigemino-vascolare dando inizio al dolore emicranico (Moskowitz et al., 1993). Zhang e colleghi hanno ottenuto attraverso studi elettrofisiologici, la prova diretta che un singolo episodio di CSD causa l'attivazione di circa il 50% dei nocicettori durali testati (Zhang et al., 2010). Inoltre, recenti studi indicano che gli astrociti potrebbero essere attivamente coinvolti nell'iniziare e nel propagare la CSD, così come nell'accompagnare la risposta vascolare (Charles A et al., 2009).

Alterazioni dei sistemi neurotrasmettitoriali e neuromodulatori

I sistemi attualmente ritenuti più importanti nel contribuire alla genesi dell'attacco emicranico sono: sistema serotonergico, peptidergico (CGRP), dell'ossido nitrico, orexinergico, glutammatergico, dopaminergico e dei cannabinoidi endogeni.

Numerosi studi sulla fisiopatologia dell'emicrania hanno mostrato l'importanza cruciale del *sistema serotonergico* nella genesi dell'attacco.

L'attivazione dei recettori serotoninergici 5HT_{1B-1D} induce vasocostrizione, blocco dell'infiammazione neurogenica e riduzione della sintomatologia cefalalgica. I triptani e i derivati dell'ergot esplicano la loro azione antiemicranica proprio agendo come agonisti dei recettori 5HT_{1B-1D}.

Recettori serotoninergici 5HT_{1F} sono stati localizzati a livello del ganglio e del nucleo trigeminale, e la loro attivazione inibisce la trasmissione da tali strutture, ma in misura minore rispetto ai recettori 5HT_{1B-1D} (Goadsby et al., 2003).

È ormai ampiamente riconosciuta l'importanza del *sistema peptidergico* del Calcitonine Gene Related Peptide (CGRP) nella patogenesi dell'emicrania, e diversi studi hanno dimostrato un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche durante l'attacco emicranico (Juhász et al., 2003; Goadsby et al., 2002). Inoltre, l'iniezione di CGRP è in grado di indurre un attacco nel 57-75% di pazienti con diagnosi clinica di emicrania, ma non nei controlli (Lassen et al., 2002; Hansen et al., 2010). Il CGRP è rilasciato dai neuroni trigeminali sia perifericamente nella dura madre, sia a livello centrale con un'ampia distribuzione in tutto il sistema nervoso (Raddant et al., 2011). Il rilascio periferico perivascolare provoca una degranulazione dei mastociti durali e vasodilatazione dovuta al legame diretto del CGRP ai propri recettori presenti sia sulla muscolatura liscia vascolare, sia sui mastociti durali. Il rilascio dei mediatori proinfiammatori, come il fattore di necrosi tumorale α , da parte dei mastociti e delle cellule gliali satelliti, aumenta la permeabilità vascolare e favorisce la sintesi e il rilascio ulteriore del CGRP da parte dei neuroni

trigeminali, andando così a creare un circuito di rinforzo positivo che può estendere la durata dell'attacco emicranico (Raddant et al., 2011). I recettori del CGRP sono presenti anche a livello corticale, nell'ipotalamo, nel grigio periacqueduttale, e nel sistema limbico; ciò suggerisce un possibile ruolo di tale peptide nella modulazione del dolore emicranico e nella fotofobia tipica dell'emicrania (Recober et al., 2009). Come neuromodulatore il CGRP può aumentare la trasmissione sinaptica, e ciò può causare l'amplificazione oltre la soglia dolorosa di stimoli sensoriali altrimenti del tutto ordinari (Raddant et al., 2011).

Attualmente anche il ruolo dell'*ossido nitrico* (NO) nella patogenesi dell'emicrania è oggetto di studio. La somministrazione di sostanze donatrici di NO, quali la nitroglicerina, provoca, infatti, nei soggetti emicranici, la comparsa di attacchi cefalalgici con una latenza di circa 4-6 ore. Studiando l'attività neuronale che segue la somministrazione di nitroglicerina, dopo trenta minuti si osserva una prima attivazione a livello delle aree cerebrali che controllano la funzione cerebrovascolare. Tale attivazione raggiunge l'acme dopo circa tre ore, espandendosi anche alle regioni che controllano la nocicezione e altre funzioni neurovegetative e neuroendocrine, quali ad esempio la sintesi di mediatori come noradrenalina e serotonina (Buzzi et al., 2005). Questo pattern di attivazione suggerisce un possibile duplice meccanismo d'azione dell'ossido nitrico che inizialmente andrebbe a provocare alterazioni a carico del controllo del compartimento cerebrovascolare, seguito poi da modificazioni dei meccanismi di modulazione del dolore. È stato inoltre

dimostrato che nelle cavie la somministrazione di nitrati organici che stimolano la produzione di NO, provoca l'aumento dell'espressione di geni pro-infiammatori come iNOS, la sintesi di IL-1 e IL-6, e l'attivazione di mastociti e macrofagi, con conseguente reazione infiammatoria durale (Reuter et al., 2001).

Studi recenti hanno mostrato l'esistenza di una modulazione dell'attività trigemino-vascolare da parte del *sistema orexinergico* ipotalamico. L'orexina A blocca l'attivazione del sistema trigemino-vascolare se iniettata per via endovenosa o direttamente nell'ipotalamo posteriore; l'orexina B non sembra avere attività modulatoria sul sistema trigemino-vascolare se iniettata endovena, mentre mostra un'azione facilitante se iniettata nell'ipotalamo posteriore.

Anche il *sistema glutammatergico*, secondo recenti studi, potrebbe svolgere un ruolo attivo nella patogenesi dell'emicrania. Recettori per il glutammato, sia di tipo metabotropico che ionotropico, sono espressi in molte strutture adibite al controllo della nocicezione, tra cui il ganglio, il nucleo trigeminale, il talamo ventrobasale e la corteccia del cingolo. Antagonisti dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) e α -amino-3-idrossi-5-metilisoxazolo-4-propionato (AMPA), sono in grado di bloccare la trasmissione nocicettiva a livello del nucleo trigemino cervicale dopo iniezione intracisternale di capsaicina (Classey et al., 2001; Mitsikostas et al., 1998). L'attivazione dei recettori kainato sembra avere un ruolo importante sia nella modulazione a livello trigemino-cervicale delle afferenze provenienti dai vasi e dalla dura madre, sia nelle modificazioni

dei vasi durali che si verificano durante un attacco emicranico (Andreou et al., 2009). In uno studio effettuato da Sang e colleghi, la somministrazione intravenosa di LY293558 e LY466195, antagonisti dei recettori AMPA e kainato, ha attenuato il dolore emicranico e ridotto la sintomatologia associata in due terzi dei pazienti (Sang et al., 2004; Johnson et al., 2008).

Anche il *sistema dei cannabinoidi endogeni* sembra coinvolto nella modulazione del dolore emicranico; alcuni studi hanno infatti dimostrato che somministrando agonisti del recettore CB₁ si ha una riduzione della vasodilatazione provocata dal CGRP e da NO a livelli dei vasi durali (Akerman et al., 2004). A livello del grigio periacqueduttale sono presenti recettori CB₁, e la loro attivazione pare essere capace di modulare la trasmissione dolorifica dal nucleo caudale trigeminale.

Indagini immunoistochimiche hanno dimostrato un possibile ruolo del *sistema dopaminergico* e, in particolare, la presenza di recettori dopaminergici D₁ e D₂ a livello del nucleo caudale del trigemino; la somministrazione diretta di dopamina a tale livello esercita un'azione antinocicettiva sugli stimoli provenienti dal sistema trigemino-vascolare (Bergerot et al., 2007). Le proiezioni dopaminergiche provengono dal nucleo ipotalamico A11, la cui stimolazione inibisce le afferenze nocicettive trigeminali con un meccanismo che può essere bloccato dalla somministrazione di inibitori dei recettori D₂ per la dopamina (Charbit et al., 2006). Si pensa che il nucleo A11 fornisca un livello di inibizione tonica sugli stimoli nocicettivi a livello del nucleo trigeminale caudale (Charbit et al., 2007), ed è ipotizzabile che la disfunzione

di tali afferenze inibitorie possa avere un ruolo anche nell'allodinia che spesso si associa agli attacchi emicranici (Goadsby et al., 2009).

Meccanismi genetici.

Studi su gemelli omozigoti, indicano un'importanza rilevante dei fattori genetici nella patogenesi dell'emicrania. La genetica dell'emicrania con e senza aura è multifattoriale, con una complessa interazione ambientale.

Parenti di primo grado di pazienti con emicrania senza aura hanno un rischio aumentato di 1,9 volte di avere a loro volta emicrania senza aura e di 1,4 volte di avere emicrania con aura. Parenti di primo grado di pazienti con emicrania con aura hanno un rischio quattro volte superiore alla popolazione normale per tale disturbo, mentre non presentano aumenti significativi del rischio di sviluppare emicrania senza aura (Wessman et al., 2007).

L'emicrania emiplegica familiare (FHM) è il principale modello per lo studio dei meccanismi genetici e molecolari dell'emicrania: è una rara forma autosomica dominante di emicrania con aura che oltre alle comuni sintomatologie visive e/o sensitive include deficit motori reversibili di intensità variabile (Russell et al., 2011; International Classification of Headache Disorders 3rd edition, beta version, 2013). La prevalenza di tale forma emicranica nella popolazione generale è di 0,01% (Thomsen et al., 2004).

Alcuni studi di popolazione hanno evidenziato una relazione tra emicrania con aura e la variante C677T del gene MTHFR codificante per l'enzima 5,10-metilentetraidrofoloreduttasi (MTHFR), coinvolto nella regolazione dei

livelli di omocisteina (Kara et al., 2003; Todt et al. 2006). Tale polimorfismo genetico, dovuto alla sostituzione di una C (citosina) con T (timina) al nucleotide 677 (C677T), causa la sostituzione di alanina con valina nella proteina finale, e una riduzione dell'attività enzimatica della MTHFR pari al 50%. L'iperomocisteinemia secondaria alla ridotta attività enzimatica, può agire come stimolo eccitatorio in grado di attivare il sistema trigemino-vascolare (Kara et al., 2003).

La fisiopatogenesi dell'emicrania è ancora incerta e per tale motivo è tuttora oggetto di molti studi. La comprensione dei meccanismi genetici e molecolari dell'emicrania rappresenta un passaggio fondamentale al fine di sviluppare trattamenti più mirati, in grado di migliorare la qualità di vita di questi pazienti.

PRESENTAZIONE CLINICA

L'attacco emicranico nel 60% dei casi è preceduto da sintomi premonitori rappresentati da cambiamenti del tono dell'umore e del comportamento, sonnolenza, anoressia, difficoltà di concentrazione.

Il dolore insorge comunemente in modo graduale ed ha una localizzazione unilaterale (40% dei casi), bilaterale (28%), o variabile (32%). L'intensità del dolore in genere è medio-forte con limitazione delle attività quotidiane e il dolore è più spesso di tipo pulsante. La durata degli attacchi varia tra le 4 e le 72 ore e la frequenza oscilla tra 1-2 volte al mese e 2-3 volte a settimana.

Successivamente vi è una fase di risoluzione caratterizzata da spossatezza e malessere generalizzato di durata variabile. Possono inoltre associarsi sintomi neurovegetativi come fotofobia (80% dei casi), nausea (74%) e vomito (52%); vengono inoltre descritti lacrimazione, fonofobia, osmofobia e disgeusia (Kelman L., 2004).

Nel 20% dei casi i pazienti affetti da emicrania soffrono di aura, un fenomeno caratterizzato da sintomi neurologici causati da una disfunzione focale emisferica o del tronco encefalico. I sintomi di aura solitamente si sviluppano nell'arco di 5-20 minuti, con una durata massima di 60 minuti circa.

L'aura può essere caratterizzata da un solo sintomo (prevalentemente un deficit di tipo visivo) o dal succedersi di diversi deficit neurologici, causando in tal caso un'aura prolungata (>60 minuti) (Hansen JM et al., 2015).

Questi sintomi generalmente iniziano e si concludono prima dell'insorgere del dolore emicranico benché, in rari casi, possano anche accompagnare la cefalea.

Può inoltre manifestarsi l'aura emicranica senza successiva cefalea (aura sine emicrania).

Tra le forme più comuni di aura vi è quella visiva caratterizzata da fenomeni visivi positivi (scotomi scintillanti) e negativi (emianopsia laterale omonima completa o parziale). L'aura sensitiva è invece connotata dalla comparsa di parestesie, disestesie o anestesia, definite a marcia poiché progrediscono in un certo distretto corporeo. L'aura motoria, più rara, consiste invece nella comparsa di ipostenia (paresi a carico di un arto superiore o inferiore della durata di pochi minuti). Infine si possono osservare disturbi del linguaggio come afasia sensitiva o motoria nel 20% dei pazienti con emicrania con aura. (Ferrarese C, 2011).

I criteri diagnostici per Emicrania con e senza aura secondo l'International Classification of Headache Disorders 2nd Edition, creata dal Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004; Appendice 1).

Viene considerata una complicanza dell'emicrania episodica la sua cronicizzazione; per emicrania cronica si intende una cefalea di tipo emicranico che si manifesta per almeno 15 giorni/mese da più di 3 mesi, episodica e in assenza di uso eccessivo di farmaci sintomatici. Con l'evoluzione verso la cronicizzazione del disturbo, la cefalea tende a perdere le caratteristiche tipiche della forma episodica, potendo assumere anche caratteristiche proprie di altre cefalee primarie. L'emicrania cronica ha un forte impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, con compromissione del rendimento e della partecipazione

ad attività sociali e lavorative. La progressione verso la forma cronica avviene ogni anno in circa il 2,5% dei pazienti con emicrania episodica (Bigal ME et al., 2008), con una prevalenza pari all'1,3% nel sesso femminile e allo 0,5% in quello maschile (Lipton et al., 2007; Reed et al., 2011). Poiché non in tutti i casi di emicrania episodica si ha la cronicizzazione del disturbo, è importante individuare i pazienti a più alto rischio. I fattori di rischio per la trasformazione emicranica possono essere distinti in non modificabili o difficilmente modificabili (sesso, età, basso status socioeconomico e scarso livello culturale), e modificabili (obesità, depressione, abuso di farmaci, presenza di sintomatologia allodinica e suscettibilità ad un alto numero di fattori scatenanti). La prevalenza dell'emicrania cronica nella popolazione generale normopeso è di circa lo 0,9%, mentre sale all'1,6% negli individui obesi e al 2,5% in quelli con obesità patologica (Bigal ME et al., 2006). La presenza di disturbi dell'umore o di disturbi d'ansia comporta un aumento sia del rischio di sviluppare emicrania episodica, che del rischio di trasformazione di quest'ultima (Vargas BB et al., 2009).

L'allodinia cutanea, vale a dire la percezione di dolore a seguito di stimolazioni di norma non algogene, è presente in circa l'80% della popolazione emicranica (Burstein R et al., 2000), ed è considerata un importante fattore di rischio di cronicizzazione (Bigal ME et al., 2008).

Con la definizione di “fattori scatenanti l'emicrania”, si intende tutta una serie di fattori esogeni o endogeni, che sia da soli, sia in combinazione, possono indurre cefalea di tipo emicranico andando ad agire su un substrato di

instabilità del controllo del dolore da parte delle strutture intracraniche, tipico dei pazienti emicranici. Una stimolazione ripetitiva da parte di tali fattori può facilitare l'incremento della frequenza degli attacchi cefalgici grazie a fenomeni di sensibilizzazione sia periferica, a livello dei nocicettori meningei, sia centrale, nelle strutture coinvolte nell'elaborazione degli stimoli nocicettivi (Burstein R, 2009).

La causa di cronicizzazione emicranica di più frequente osservazione clinica è l'abuso di farmaci sintomatici. Per poter applicare la definizione di emicrania da uso eccessivo di analgesici è necessaria l'assunzione di analgesici comuni per almeno 15 volte al mese da almeno 3 mesi, mentre per l'emicrania da abuso di triptani è sufficiente una assunzione di qualsiasi formulazione di triptani per almeno 10 volte al mese da almeno 3 mesi. L'uso del farmaco deve avvenire non solo frequentemente, ma anche regolarmente, cioè in più giorni per ogni settimana. Giorni di trattamento continuativi seguiti da lunghi periodi senza l'assunzione del farmaco hanno, infatti, minori probabilità di causare cefalea da uso eccessivo di sintomatici.

L'identificazione dei fattori di rischio e l'adozione di norme igienico-comportamentali volte a ridurre la loro influenza sono misure importanti non solo per diminuire il rischio di trasformazione emicranica, ma anche per aumentare il successo delle terapie profilattiche e sintomatiche, e garantire quindi al paziente una migliore qualità di vita (Bigal ME et al., 2006).

INTEGRAZIONI MULTISENSORIALI NELL'EMICRANIA

L'ipersensibilità agli stimoli è una delle caratteristiche prominenti durante l'attacco di emicrania. Inoltre, molti pazienti affetti da emicrania continuano a presentare un'ipersensibilità agli stimoli meno evidente dal punto di vista clinico ma persistente tra un attacco e l'altro. Questa caratteristica potrebbe essere infatti dovuta alla presenza di una più bassa soglia agli stimoli sensoriali specifici come ad esempio quelli visivi, olfattivi, uditivi e somatosensoriali (Harriott AM et al., 2014). L'ipersensibilità può manifestarsi sotto forma di sintomi piuttosto comuni nell'emicrania come allodinia cutanea, fotofobia, fonofobia e osmofobia.

L'esposizione a uno specifico stimolo risulta non solo nell'ipersensibilità a quello stimolo ma anche nel rafforzamento dell'ipersensibilità ad altri stimoli: l'esposizione alla luce può portare ad una maggiore sensibilità al tocco della pelle e a un peggioramento del dolore alla testa; inoltre l'intensità della fotosensibilità e della fonosensibilità sono direttamente proporzionali con l'intensità del mal di testa (Kelman L et al., 2006). L'ipersensibilità olfattiva correla con la presenza di ipersensibilità visiva, con allodinia cutanea e fonosensibilità (Demarquay G et al., 2006).

La comprensione delle interazioni che avvengono quando stimoli esterni multipli vengono processati e di come interagiscano tra loro, attivando il sistema trigeminale, potrebbe aiutare a spiegare i sintomi dell'emicrania e i meccanismi con cui gli stimoli visivi, uditivi e olfattivi possono scatenare un attacco emicranico. Il termine "interazione multisensoriale" si riferisce al

meccanismo per cui il cervello è in grado di co-processare e co-modulare differenti input sensoriali in modo da organizzare un'unica percezione dell'ambiente.

Piuttosto che processare un unico stimolo sensoriale in modo isolato e utilizzare singole percezioni sensoriali, l'integrazione multisensoriale permette al cervello umano di considerare stimoli sensoriali multipli contemporaneamente e di costruire una percezione unificata dell'ambiente basata su tutti questi input simultanei. Questa integrazione sensoriale multimodale viene espletata dalle regioni corticali e sottocorticali e verosimilmente è alterata nei pazienti che soffrono di emicrania (Todd JS, 2013).

OSMOFOBIA ED EMICRANIA

Gli odori rappresentano il risultato dell'azione di molecole volatili, sia organiche che inorganiche, con distinte proprietà fisico-chimiche che, agendo come stimolo sul sistema olfattivo, scatenano impulsi che vengono trasmessi al cervello. Gli odori si caratterizzano per tre proprietà: a) la qualità o carattere, che corrisponde ad una scala di valutazione nella quale una persona riconosce l'odore come più o meno simile ad uno del proprio repertorio, b) l'intensità e concentrazione, che equivalgono alla forza della percezione dell'odore, c) la valutazione del livello di piacere, definita come la misura di gradimento dell'odore (Silva-Néto RP et al., 2014).

L'osmofobia è una forma di avversione agli odori che può comparire durante gli attacchi di emicrania; in altre parole l'osmofobia è la percezione spiacevole di un odore che normalmente viene considerato piacevole o neutro. L'ipersensibilità olfattiva, che è costituita da una maggiore sensibilità agli odori, può manifestarsi tra un attacco e l'altro.

Sono stati individuati tre sistemi che elaborano gli stimoli olfattivi: quello olfattivo propriamente detto, trigeminale e dei feromoni (Savic I et al., 2000).

Benché tutti questi sistemi abbiano la loro origine dalla mucosa nasale, le regioni cerebrali su cui convergono i segnali olfattivi sono differenti.

L'amigdala, la corteccia piriforme, la corteccia insulare anteriore e cingolata anteriore, la corteccia orbito-frontale, i nuclei ventro-mediale e anteriore talamici elaborano la percezione dei segnali olfattivi trasmessi dal nervo olfattivo.

Il nervo olfattivo e il nervo trigemino trasmettono la maggior parte degli stimoli olfattivi. Gli studi di imaging mostrano che gli stimoli olfattivi elaborati dal nervo trigemino, come l'acetone, attivano l'insula anteriore e centrale, la corteccia somestesica primaria corrispondente all'area della faccia e la porzione posteriore della corteccia cingolata anteriore (Savic I et al., 2004).

È interessante notare che gli stimoli dolorosi attivano le medesime aree. (Sjöstrand C et al., 2010). Il terzo tipo di sistema consiste in quello dei feromoni (o ferormoni) e sembra interessare principalmente la rete ipotalamica, ma al momento non esistono ricerche sulla relazione fra feromoni ed emicrania (Savic I et al., 2001).

Secondo un'altra ipotesi la stimolazione olfattiva attiva il locus coeruleus nei pazienti affetti da emicrania e causa un rilascio di noradrenalina. Di conseguenza vengono rilasciati la sostanza P e il Peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP).

Queste due sostanze vasodilatatrici e infiammatorie agiscono da trigger nello scatenare il fenomeno del dolore (Raffaelli Jr E et al., 2005).

Recenti studi hanno dimostrato che l'inalazione di certi odori, oltre ad attivare il sistema trigemino-vascolare, può anche scatenare gravi attacchi di cefalea attraverso la stimolazione del recettore dell'Ankirina 1 (TRPA1), un canale non selettivo per cationi presente nei neuroni sensoriali. Di conseguenza si manifesta una risposta nocicettiva e un rilascio calcio-dipendente di CGRP dai terminali nervosi trigeminali nella dura madre. Inoltre l'attivazione dei TRPA1 può attivare i nocicettori durali e portare a una sensibilizzazione centrale e

quindi ad allodinia cutanea (Nassini R et al., 2012; Edelmayer RM et al., 2012).

Secondo Saisu A et al. è possibile che durante un attacco di emicrania il cervello percepisca alcuni odori come una informazione sensoriale pericolosa che viene riconosciuta come potenzialmente dannosa e pertanto espressa sotto forma di cefalea (Saisu A et al., 2011).

L'associazione fra osmofobia ed attacchi di emicrania è stata descritta già a partire dal secondo secolo d.c. (Zanchin G et al., 2007). Tuttavia finora pochi studi si sono occupati di questo argomento, per cui la comprensione di come gli stimoli olfattivi possano scatenare l'emicrania, così come l'osmofobia possa comparire durante l'attacco emicranico, non è ancora del tutto chiarita.

Alcune sostanze olfattive, anche se ben tollerate dalla popolazione generale, possono agire da trigger per un attacco nei pazienti affetti da emicrania anche a concentrazioni basse (Kelman L, 2004). Gli odori, isolati o in associazione, possono, infatti, scatenare un attacco di emicrania nel giro di pochi minuti: secondo alcuni autori il 68,4% dei pazienti presenta cefalea entro 20 minuti dall'esposizione agli odori (Silva-Néto RP et al., 2014).

Le stime di prevalenza di osmofobia durante l'attacco emicranico variano dal 25 al 43%. Molti pazienti riportano comunemente l'osmofobia verso odori (ad esempio profumi, deodoranti), verso alimenti (caffè, cibo fritto, cipolla) e verso il fumo di sigaretta (De Carlo D et al., 2010). L'ipersensibilità olfattiva fra un attacco e l'altro è presente nel 35% dei casi dei pazienti affetti da emicrania e quasi la metà riporta la presenza di odori che scatenano gli attacchi

(Demarquay G et al 2006).

Gli effetti degli attacchi di emicrania sulla sensibilità olfattiva, tuttavia, non sono chiari, tanto che la capacità delle persone affette da emicrania di riconoscere e discriminare gli odori, a seconda degli studi presi in considerazione, può essere maggiore, minore o uguale a quella riportata nei controlli sani (Marmura M et al., 2014). Diversi fattori influenzano la capacità olfattiva (anatomici, genetici e di processazione sensoriale): ad esempio, un cambiamento della funzione autonoma potrebbe causare il peggioramento dell'olfatto durante l'attacco attraverso l'attivazione del ganglio sfeno-palatino, che potrebbe portare ad una congestione dei turbinati nasali (Hirsch AR, 1998). In letteratura vengono riportati studi nei quali i pazienti affetti da cefalea di tipo tensivo non descrivono attacchi scatenati dagli odori. I pazienti affetti da cefalea di tipo tensivo possono riportare intolleranza agli odori durante le crisi ma non attacchi scatenati dagli odori. Questi risultati confermano che gli odori possono essere utilizzati per differenziare l'emicrania dalla cefalea di tipo tensivo (Spierings EL et al., 2001).

Altri autori riportano che l'osmofobia durante un attacco emicranico riguarda diversi odori, mentre lo stimolo olfattivo come fattore scatenante è più individualizzabile, poiché in molti casi è possibile identificare solo un odore (Zanchin G et al., 2007).

Nella fase tra un attacco e l'altro i pazienti con emicrania riescono a riconoscere l'odore di vanillina, un puro stimolante del nervo olfattivo, ad una concentrazione più debole rispetto ai controlli sani non affetti da emicrania.

(Snyder RD et al., 1997). Differentemente la soglia di sensibilità all'odore delle piridine è più alta (Hirsch AR., 1992).

L'acetone, che stimola sia le terminazioni nervose olfattive che quelle trigeminali che innervano la mucosa olfattiva, viene rilevato ad una concentrazione più bassa nei pazienti affetti da emicrania, che riportano maggiore sensibilità olfattiva durante gli attacchi se paragonati ai controlli sani. Quasi il 50% dei pazienti affetti da emicrania riportano che gli odori possono scatenare i loro attacchi di emicrania (Demarquay G et al., 2006).

La stimolazione chimica e la sensibilizzazione delle fibre afferenti trigeminali che innervano la mucosa nasale possono spiegare parzialmente questo fenomeno. Parimenti, le fibre afferenti trigeminali possono convergere sul tronco encefalico o sull'ipotalamo, i cui neuroni ricevono input olfattivi. Uno studio con risonanza magnetica funzionale ha rilevato un'attivazione indotta dagli odori in una regione del ponte rostrale durante l'attacco di emicrania, indicando così un possibile meccanismo mediante il quale gli odori possono scatenare un attacco di emicrania (Stankewitz A et al., 2011).

Studi di neuroimaging

Ci sono sempre maggiori evidenze che il "cervello emicranico" presenti alcune anomalie anche al di fuori degli attacchi e che ripetuti attacchi possano portare ad alterazioni funzionali e strutturali nel cervello che possono predisporre alla trasformazione dell'emicrania in una forma cronica (Sprenger T et al., 2012).

Gli studi di neuroimaging funzionale nell'emicrania, durante l'attacco e tra un

attacco e l'altro, hanno permesso di descrivere il "cervello emicranico". Infatti, hanno portato alla dimostrazione della "cortical spreading depression" nell'emicrania con aura, del ruolo cruciale del tronco encefalico durante gli attacchi emicranici, dell'ipersensibilità corticale modulata dal sistema trigeminale, spiegando in tal modo la sensibilizzazione sensoriale responsabile, ad esempio, dell'osmofobia e della fotofobia come correlati clinici (Denuelle M et al., 2013).

Gli studi di neuroimaging funzionale suggeriscono che l'attivazione di alcune aree del tronco dell'encefalo (nucleo dorsale del rafe, grigio periacqueduttale, locus coeruleus) rappresentino il primo evento di un attacco emicranico, provocando una ipoperfusione della corteccia posteriore e un "cortical spreading depression" in alcuni individui la cui corteccia è particolarmente sensibile all'oligoemia per motivi specifici, come ad esempio fattori genetici (Denuelle M et al., 2013).

Gli studi con risonanza magnetica funzionale (fMRI) e con tomografia ad emissione di positroni (PET) nei pazienti affetti da emicrania hanno identificato delle attivazioni atipiche stimolo-indotte e delle connessioni funzionali fra varie regioni del cervello che partecipano alla processazione sensoriale (Cohen AS et al., 2004).

Gli studi di imaging funzionale hanno rilevato una processazione multisensoriale nei pazienti affetti da emicrania sia durante l'attacco che nelle fasi tra un attacco e l'altro. I pazienti affetti da emicrania esposti a uno stimolo luminoso presentano una maggiore attivazione delle corteccia visiva rispetto ai

controlli. Questo effetto è accentuato in presenza di uno stimolo dolorifico termico della faccia (Boulloche N et al., 2010).

Questi dati suggeriscono che i pazienti che soffrono di emicrania hanno un'ipereccitabilità corticale alla luce e che un contemporaneo stimolo doloroso potenzia ulteriormente questa ipereccitabilità della corteccia visiva, dimostrando in tal modo la co-modulazione degli stimoli visivi e di quelli somatosensoriali. In modo del tutto simile, l'esposizione agli odori dei pazienti con emicrania durante un attacco accentua l'attivazione delle aree coinvolte nella processazione del dolore e nell'integrazione sensoriale (Stankewitz A et al., 2011).

Uno studio di risonanza magnetica funzionale durante un attacco di cefalea in pazienti affetti da emicrania, confrontati con un gruppo di soggetti sani, ha mostrato, nei primi, una aumentata attivazione in diverse regioni fra cui quelle olfattiva, limbica e quelle coinvolte nella processazione del dolore, incluse amigdala, insula, polo temporale, giro temporale superiore, cervelletto e ponte rostrale (Stankewitz A et al., 2011).

Diversi studi effettuati con la PET in pazienti con attacco emicranico senza aura hanno mostrato una riduzione del flusso ematico cerebrale globale e in diverse aree specifiche, ma in altri studi non è stata riscontrata un'ipoperfusione (Denuelle M et al., 2013).

Gli studi di imaging lasciano inoltre ipotizzare un'attivazione ipotalamica durante l'attacco di emicrania, supportata anche da una ritmicità circadiana degli attacchi, con un picco di incidenza nelle prime ore del mattino, dal fatto

che i disturbi del sonno slatentizzano l'emicrania e dalla correlazione delle fluttuazioni ormonali con la frequenza di emicrania nelle donne (Denuelle M et al., 2013).

Mediante fMRI, è stata confermata un'attivazione dei neuroni del talamo controlaterale durante l'emicrania: il talamo è infatti conosciuto come il principale centro di processazione degli input nocicettivi (Denuelle M et al., 2013).

Gli studi effettuati con la PET nei pazienti affetti da emicrania con ipersensibilità agli odori, tra un attacco e l'altro mostrano che in risposta agli stimoli olfattivi hanno una maggiore attivazione del lobo temporale sinistro ed una minore attivazione delle regioni frontale, temporo-parietale, cingolata posteriore e del locus coeruleus rispetto ai controlli non affetti da emicrania (Demarquay G et al., 2008). Le aree attivate del lobo temporale hanno mostrato anomale connessioni funzionali con l'intero network delle aree cerebrali coinvolte nella processazione del dolore (Nunes JC et al., 2011).

L'odore come fattore scatenante degli attacchi emicranici

Alcuni studi hanno investigato gli odori come trigger di attacchi di emicrania, riportando la presenza di un odore come fattore scatenante l'attacco in una percentuale variabile tra il 36,5% e il 70% (Sjöstrand C et al., 2010).

Probabilmente tutti i pazienti affetti da emicrania potrebbero identificare almeno un fattore precipitante il mal di testa (Chakravarty A, 2010). I trigger, o fattori precipitanti, vengono definiti come fattori che da soli, o in

combinazione, possono indurre cefalea negli individui suscettibili.

La capacità dei fattori trigger di provocare gli attacchi dipende dalla fase del ciclo di emicrania, per cui la probabilità di scatenare l'attacco doloroso di cefalea è variabile nel corso del tempo. L'attacco emicranico non è probabilmente un semplice evento di dolore isolato, ma più probabilmente rappresenta un periodo di tempo durante il quale le funzioni sensoriali e corporee predispongono alla cefalea. Infatti l'emicrania potrebbe essere compresa non solo come un semplice problema di soglia dove lo stimolo esterno può o non può essere percepito come trigger, ma come un complesso meccanismo in cui anche la soglia stessa oscilla in modo individuale per cui lo stesso trigger può o non può comportare delle conseguenze (Shulte LH et al., 2015).

Il confronto tra emicrania episodica e cronica mostra che gli stimoli olfattivi come trigger sono molto più comuni in quella cronica.

Allo stesso modo, sia allodinia cutanea sia osmofobia, appaiono più frequenti nei pazienti con emicrania cronica (Lovati C et al., 2015).

L'Osmofobia durante l'attacco di emicrania

La prevalenza di osmofobia sembra più alta nelle classi di età più anziane; inoltre la prevalenza di osmofobia è maggiore nelle donne adulte, mentre in età pediatrica risulta leggermente maggiore nel sesso maschile (De Carlo D et al., 2010).

La storia familiare e alcuni sintomi concomitanti potrebbero avvalorare l'utilità

dell'osmofobia nella diagnosi di emicrania. Infatti una storia familiare di emicrania è associata ad una maggiore prevalenza di osmofobia: la presenza di osmofobia in un genitore correla non solo con la presenza di osmofobia nei figli, ma anche con la diagnosi di emicrania (Lewis DW, 2009).

In uno studio norvegese l'ipersensibilità agli odori è risultata più frequente nei pazienti con emicrania rispetto ai pazienti affetti da cefalea tensiva (46% vs 13%) (Vingen JV et al., 1999). È stato inoltre osservato che l'osmofobia è associata con la presenza di fotofobia e fonofobia in tutti i sottotipi di emicrania ma non con la cefalea di tipo tensivo. Dal momento che nella cefalea di tipo tensivo possono essere presenti fotofobia e fonofobia, la presenza di osmofobia potrebbe essere utile nella diagnosi differenziale con emicrania (Kelman L, 2004).

In uno studio condotto da Zanchin G et al sono stati reclutati 775 pazienti presso un centro cefalee: il 43% dei pazienti che soffrivano di cefalea senza aura, il 39% di quelli con cefalea con aura e il 7% di quelli con cefalea a grappolo riportavano la presenza di osmofobia durante gli attacchi; invece, nessuno dei pazienti con cefalea episodica di tipo tensivo e di quelli con altri tipi di cefalea soffriva di questo sintomo (Zanchin G et al., 2005). Zanchin G et al hanno pertanto concluso che l'osmofobia possa rappresentare un marker specifico per discriminare l'emicrania dagli altri tipi di cefalea. Allo stesso risultato sono arrivati Silva-Néto RP et al (2014), i quali hanno rimarcato che, essendo l'osmofobia un marker specifico per differenziare l'emicrania dalla cefalea di tipo tensivo, potrebbe essere considerata come uno dei nuovi criteri

per la diagnosi di emicrania.

L'emicrania rappresenta un problema importante nella popolazione giovanile a causa di una prevalenza particolarmente alta tra gli adolescenti (5-15%) (Lewis DW, 2004). L'osmofobia è stata osservata nel 20% dei bambini e adolescenti affetti da emicrania (Raieli et al., 2005) nei quali si è mostrata molto più specifica della fonofobia e della fotofobia, rappresentando quindi un elemento utile nella diagnosi differenziale tra emicrania e cefalea tensiva. È interessante notare che i soggetti diagnosticati con cefalea tensiva con osmofobia in età giovanile potrebbe essere quelli che sviluppano emicrania in età adulta (Raieli V et al., 2005). Invece, secondo un altro studio, l'osmofobia non si presenterebbe esclusivamente nei bambini con emicrania (20- 35%) ma anche in quelli con cefalea di tipo tensivo (sino al 14%) (De Carlo D et al., 2010).

L'osmofobia potrebbe quindi rivestire un significato sia diagnostico che prognostico di grande valore, particolarmente nei ragazzi, quando è più difficile formulare una diagnosi di cefalea primaria, sia per la loro difficoltà nel descrivere i sintomi che per la tendenza della presentazione clinica a modificarsi nel corso degli anni (De Carlo D et al., 2012).

De Carlo D et al (2012) hanno rilevato che negli adulti l'osmofobia veniva riferita solo dai soggetti con emicrania ma non da quelli affetti da cefalea tensiva, mostrando una specificità del 100%. Anche Rocha-Filho PA et al (2015), nel loro studio condotto su 235 pazienti affetti da cefalea (147 con diagnosi di emicrania, 87 con cefalea di tipo tensivo, 1 con diagnosi di cefalea non classificata), hanno riscontrato che i pazienti che soffrono di emicrania e

quelli che hanno una storia più lunga di cefalea hanno una maggior probabilità di sviluppare osmofobia, che appare quindi un sintomo sensibile e specifico.

Nello studio di De Carlo et al, di tipo prospettico longitudinale, al 39% dei pazienti con cefalea di tipo tensivo veniva modificata la diagnosi in emicrania dopo tre anni di follow-up e il riscontro di osmofobia nei ragazzi correlava con una maggiore probabilità di evoluzione verso la diagnosi di emicrania, supportando così l'ipotesi che l'osmofobia possa predire la diagnosi di emicrania. Nei pazienti con cefalea di tipo tensivo la probabilità di evolvere verso l'emicrania durante il follow-up aumentava dal 39% al 63% in presenza di osmofobia, al 78% se l'osmofobia era associata alla fonofobia (De Carlo D et al., 2012).

Una possibile spiegazione dell'evoluzione da un tipo di diagnosi di cefalea ad un altro è la “teoria del continuum di gravità” che considera la cefalea primaria come un continuum fra cefalea di tipo tensivo ed emicrania (Virtanen R et al., 2007). Un'altra possibilità è che questo sottogruppo di giovani pazienti diagnosticati con cefalea tensiva potrebbero essere in realtà pazienti affetti da emicrania che non hanno ancora manifestato il pattern sintomatologico completo.

Ipersensibilità olfattiva tra un attacco e l'altro

Nei pazienti affetti da emicrania è stata osservata un'ipersensibilità olfattiva tra un attacco e l'altro (Vingen JV et al., 1999).

L'ipersensibilità olfattiva è la percezione soggettiva di disagio durante

l'esposizione a un odore in concentrazioni tali che nella maggior parte della popolazione risulterebbero neutrali o piacevoli e non causerebbero alcun disagio. In uno studio i pazienti con ipersensibilità olfattiva tra un attacco e l'altro manifestavano una maggiore frequenza di attacchi, un maggior numero di episodi di emicrania indotti dall'odore e un'ipersensibilità visiva. Invece, non sono state rilevate correlazioni tra durata di malattia, età, sesso, ipersensibilità uditiva e ipersensibilità olfattiva tra un attacco e l'altro (Demarquay G et al., 2006).

SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi è stato di valutare se i pazienti con attacchi emicranici associati a osmofobia nella fase critica abbiano delle caratteristiche cliniche diverse rispetto ai pazienti con attacchi non associati a osmofobia.

In particolare, con un disegno di studio cross-sectional e attraverso un'intervista clinica strutturata, ci siamo prefissati di descrivere nelle 2 sottopopolazioni del nostro campione un'eventuale diversa distribuzione delle tipiche caratteristiche sintomatologiche dell'attacco emicranico: presenza o meno di aura emicranica, durata della cefalea, numero di giorni cefalea al mese, caratteristiche del dolore, sede del dolore, presenza di altri sintomi associati oltre all'osmofobia (fotofobia, fonofobia, nausea/vomito, allodinia). Inoltre abbiamo indagato la presenza e il numero di eventuali fattori scatenanti, e la presenza di sintomi affettivi (ansiosi e depressivi) durante la fase intercritica.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato realizzato su un campione di 200 pazienti reclutati consecutivamente presso il Centro Cefalee della U.O. Neurologia Universitaria della Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) nel periodo febbraio 2011 - febbraio 2013. I pazienti sono stati visitati e valutati da un neurologo esperto in cefalee che ha posto la diagnosi di emicrania con o senza aura.

La diagnosi di emicrania è stata valutata in accordo con i criteri della Classificazione Internazionale dei Disturbi da Cefalea (ICHD-II) e ad ogni paziente è stato fatto firmare un consenso informato prima dell'inclusione nello studio.

Al campione dei pazienti sono stati somministrati dei questionari strutturati che indagavano le caratteristiche demografiche, la durata dell'emicrania, la durata dell'attacco, il numero di giorni-cefalea per mese, il punteggio della intensità globale del dolore su una scala numerica verbale (VNS) da 0 (assenza di dolore) a 10 (massima intensità di dolore), la qualità del dolore, la localizzazione del dolore, i sintomi associati alla cefalea (presenza o assenza di fotofobia, fonofobia, osmofobia, nausea/vomito, sintomi autonomici) , i comuni fattori scatenanti di cefalea.

Sono stati raccolti dati anche sull'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti, sull'eventuale abitudine al fumo, sulla presenza di comorbidità e terapie in corso.

La presenza di sintomi ansiosi e depressivi, di frequente presentazione in

comorbidità con l'emicrania, sono stati valutati in ogni paziente mediante l'utilizzo di due brevi questionari autosomministrati: la Patient Health Questionnaire 9-Item scale (PHQ-9), una scala di 9 item che valuta i sintomi depressivi (Appendice 2); la Generalized Anxiety Disorder 7-item scale (GAD-7), una scala di 7 item che valuta i sintomi ansiosi (Appendice 3).

La presenza e l'intensità di sintomatologia allodinica durante l'attacco è stata valutata con la Allodynia Symptoms Check-list 12 (ASC-12), utilizzando un cut off > 2 per definire i pazienti come allodinici (Appendice 4).

Valutazione dei fattori scatenanti

Per prima cosa è stato chiesto a ogni paziente di riferire spontaneamente i fattori scatenanti notati, poi è stato chiesto loro di sceglierli da una lista contenente quelli più comunemente riportati in letteratura: stress, stanchezza, relax, eccesso di sonno, deprivazione di sonno, rumori, luci, odori, fame, cibi e alcol (Zagami et al., 2006; Wober et al., 2011) (Appendice 5).

I criteri di esclusione dallo studio erano i seguenti:

- età inferiore a 18 anni;
- recente esordio di cefalea (insorgenza da meno di 6 mesi prima dell'inclusione dello studio);
- presenza di altri tipi di cefalea (inclusa quella da uso eccessivo di farmaci e comorbidità con cefalea tensiva);
- terapia di profilassi emicranica in atto o pregressa (l'uso di farmaci profilattici, specialmente di antiepilettici, può infatti ridurre l'eccitabilità corticale e modificare le caratteristiche cliniche dell'attacco emicranico);

- recente introduzione di contraccettivi ormonali (da meno di 6 mesi);
- rilevanti condizioni mediche concomitanti, inclusa una precedente diagnosi psichiatrica.

ANALISI STATISTICA

Per i calcoli e le analisi statistiche è stato utilizzato il software Statistical Package for Social Science (SPSS versione 16.0) per Windows.

L'obiettivo delle analisi statistiche era di rilevare se vi fossero delle differenze cliniche statisticamente significative tra pazienti che soffrivano di attacchi di emicrania associati a osmofobia rispetto a pazienti che soffrivano di emicrania senza osmofobia.

Le variabili continue erano espresse attraverso la media \pm deviazione standard (DS). Le variabili categoriali erano espresse in termini di frequenza percentuale. Il test χ^2 con la correzione di continuità o il test esatto di Fisher, quando appropriati, è stato impiegato nel confronto tra le variabili categoriali per valutare i pazienti con attacchi emicranici associati ad osmofobia rispetto a quelli con attacchi non associati ad osmofobia. Per entrambi i gruppi, per le variabili continue, il confronto è stato utilizzato impiegando il t test con la correzione di Bonferroni per i paragoni multipli. Inoltre, con un modello di regressione logistica binaria abbiamo diviso i pazienti in un gruppo con attacchi emicranici non associati ad osmofobia e in un altro gruppo con attacchi associati ad osmofobia.

È stata quindi valutata l'influenza sulla presenza o meno di osmofobia durante gli attacchi delle seguenti variabili: sesso (maschio/femmina), diagnosi (emicrania con/senza aura), allodinia (presenza/assenza), dolore unilaterale (monolaterale/bilaterale), fotofobia (presenza/assenza), fonofobia

(presenza/assenza), nausea/vomito (presenza/assenza), segni autonomici (presenza/assenza), dolore pulsante (presenza/assenza), giorni di cefalea al mese, durata di emicrania (ore), punteggio della scala numerica verbale (VNS), numero di fattori scatenanti, punteggio della GAD-7, punteggio della PHQ-9, età.

In questo studio, tutti i valori di p erano a due code.

RISULTATI

Caratteristiche cliniche e demografiche

Il campione clinico di questo studio è costituito da 200 pazienti ambulatoriali reclutati in modo consecutivo presso il Centro Cefalee della U.O. Neurologia Universitaria della Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP). Fra questi, 167 (83.5%) erano donne e l'età media del campione totale era di 38.49 anni \pm 11.44 (Tabella 1).

In accordo con i criteri diagnostici della ICHD-II, 156 pazienti (78%) avevano l'emicrania senza aura e 44 pazienti (22%) avevano l'emicrania con aura; 32 pazienti (16.0%) avevano una forma di emicrania cronica.

La durata media dell'emicrania nel campione totale era di 15.88 \pm 12 ore. In particolare nei pazienti senza aura la durata media dell'episodio era di 15.2 \pm 11.1 ore, mentre nei pazienti con aura la durata media era di 18.2 \pm 14.6 ore.

In tutto il nostro campione il numero medio di giorni con emicrania per mese, riferito ai tre mesi precedenti, era di 6.68 \pm 5.77. Il numero medio dei fattori scatenanti riferiti da ogni paziente era di 7.0 \pm 3.7. L'intensità media degli attacchi di emicrania, valutata con la VNS, risultava 8.38 \pm 1.37 punti.

Il punteggio medio dell'allodinia durante l'attacco, misurato con la ASC-12, era di 5.8 \pm 4.2; il punteggio ASC-12 \leq 2 ha identificato 42 pazienti (21.0%) come non affetti da allodinia, e il punteggio ASC-12 $>$ 2 ha identificato 158 pazienti (79%) come affetti da allodinia.

Per quanto riguarda la sintomatologia ansiosa e depressiva, valutata mediante le scale GAD-7 e PHQ-9, i punteggi medi erano di 8.5 ± 5.2 e 6.1 ± 4.2 rispettivamente. Confrontando il gruppo dei pazienti senza aura rispetto a quelli con aura, i punteggi della scala GAD-7 e della scala PHQ-9 risultavano rispettivamente 8.4 ± 5.3 vs 8.9 ± 4.8 e 6.1 ± 4.1 vs 6.2 ± 4.4 .

Confronto fra gruppi e regressione logistica

I pazienti che soffrivano di emicrania con osmofobia durante l'attacco erano 116 (58%), mentre 84 (42%) non riportavano sintomi compatibili con osmofobia (Tabella 2).

Confrontando i due gruppi sulla base delle variabili categoriali (sesso, dolore pulsante, presenza o meno di aura, fotofobia, fonofobia, nausea/vomito, segni autonomici e dolore unilaterale), mediante il test χ^2 con la correzione di continuità, non sono state rilevate differenze statisticamente significative (Tabella 2).

Il confronto delle variabili quantitative nel gruppo dei pazienti affetti da emicrania con osmofobia rispetto a quelli senza osmofobia, valutati mediante il test di Bonferroni con la correzione per i paragoni multipli, rilevava differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'intensità del dolore valutata mediante la scala VNS (8.63 ± 1.30 vs 8.02 ± 1.39 ; $p=0.002$), mentre per le altre variabili prese in considerazione non sono state rilevate differenze (età, numero di attacchi per mese, durata di malattia, durata degli attacchi, allodinia, triggers, ansia e depressione) (Tabella 3).

Confrontando le variabili mediante un modello di regressione logistica in funzione della presenza o meno di osmofobia durante l'attacco emicranico, è stata rilevata una differenza statisticamente significativa ($\chi^2=35.914$, $n=200$, $p<0.05$) (Tabella 4). Il modello complessivamente era in grado di distinguere tra 16.4 e 22.1% della varianza e ha classificato correttamente il 72% dei casi.

Solo l'aura, l'intensità del dolore durante l'attacco (valutata con la VNS) e i sintomi ansiosi (valutati con la GAD-7), come variabili indipendenti, sono risultati statisticamente significativi. In particolare, riguardo all'osmofobia durante l'attacco: l'aura mostrava un'odds ratio di 0.421 (95%CI 0.195-0.909; $p=0.028$); l'intensità del dolore espressa da 0 a 10 nella scala VNS indicava che per ogni punto addizionale l'odds ratio aumentava di 1.391 (95%CI 1.089-1.776; $p=0.008$); i sintomi ansiosi espressi come punteggio con la scala GAD-7, indicavano che per ogni punto addizionale l'odds ratio aumentava di 1.099 (95%CI 1.001-1.207; $p=0.047$).

DISCUSSIONE

L'associazione fra osmofobia e attacchi di emicrania è stata descritta già a partire dal secondo secolo d.c. (Zanchin G et al., 2007). Tuttavia finora pochi studi si sono occupati di questo argomento, per cui la comprensione di come l'osmofobia possa comparire durante l'attacco emicranico e tra un attacco e l'altro, non è ancora del tutto chiarita. Si stima che la prevalenza di osmofobia durante l'attacco di emicrania vari dal 25 al 43% a seconda degli studi (De Carlo D et al., 2010).

Gli effetti di come un attacco di emicrania modifichi la sensibilità olfattiva non sono univoci, tanto che la capacità delle persone affette da emicrania di riconoscere e discriminare gli odori, a seconda degli studi presi in considerazione, può essere maggiore, minore o uguale a quella riportata nei controlli sani (Marmura M et al., 2014).

Comunque, dallo studio dei dati presenti in letteratura, emerge come l'osmofobia rappresenti una caratteristica piuttosto specifica dell'emicrania stessa, tanto da indirizzare spesso verso questa diagnosi qualora presente durante un attacco cefalalgico.

I meccanismi attraverso i quali gli odori agiscono non sono ancora del tutto chiariti, ma sono state ipotizzate, anche grazie agli studi di neuroimaging, alcune teorie.

I pazienti affetti da emicrania sembrano infatti differire da quelli non affetti da emicrania nella processazione degli stimoli sensoriali. Un'anomala attivazione

a livello corticale, una sensibilizzazione delle vie somestesiche e del dolore, oltre che del sistema limbico sembrano essere implicati nella fisiopatogenesi dell'emicrania. Una riduzione della soglia agli stimoli sensoriali, in particolare, può essere responsabile della comparsa di fonofobia, fotofobia e osmofobia, anche attraverso un meccanismo di integrazione multisensoriale (Harriott AM et al., 2014).

Per meglio comprendere le differenze cliniche dei pazienti affetti da attacchi di emicrania con osmofobia rispetto a quelli senza osmofobia, è stato quindi analizzato un campione di 200 pazienti ambulatoriali.

Nel campione in esame l'osmofobia è presente durante l'attacco acuto nel 58% dei pazienti che soffrono di emicrania e questo dato concorda con la letteratura (Zanchin G et al., 2007; Sjöstrand C et al., 2010; Morillo LE et al., 2005).

Dopo aver effettuato l'analisi dei dati, distinguendo il gruppo dei pazienti che riportavano osmofobia rispetto a quello dei pazienti che non la riportavano, abbiamo rilevato alcune differenze significative per quanto riguarda le caratteristiche cliniche.

Infatti, sono state rilevate sia un'intensità del dolore, sia una presenza di sintomi ansiosi significativamente maggiori nei pazienti che soffrono di attacchi emicranici con osmofobia. Invece i sintomi che accompagnano l'aura sono risultati meno frequenti nei pazienti con emicrania con osmofobia rispetto a quelli senza osmofobia (Tabella 4). Quest'ultimo risultato concorda con i dati di un precedente studio dove è stata osservata la tendenza ad una maggiore prevalenza di osmofobia nei pazienti affetti da emicrania senza aura

(43.9%) rispetto a quelli con aura (38.5%) (Zanchin G et al., 2007), confermando, inoltre, su un campione totale di 1005 pazienti, che la presenza di osmofobia durante l'attacco rappresenta un sintomo peculiare che orienta verso la diagnosi di emicrania (con o senza aura) piuttosto che verso la diagnosi di cefalea tensiva.

Comunque, in generale, abbiamo rilevato che i pazienti che presentano osmofobia durante l'attacco emicranico hanno una presentazione clinica più florida, con una più alta probabilità di lamentare una sintomatologia maggiormente dolorosa durante la crisi di cefalea e di sviluppare sintomi affettivi, in particolar modo i sintomi ansiosi nel periodo intercorrente tra un attacco e l'altro. Questo dato appare sostanzialmente in linea con precedenti ricerche. A questo proposito, è infatti utile ricordare che l'associazione fra ansia, depressione ed emicrania è ben conosciuta da tempo (Antonaci F et al., 2011) e che la presenza di sintomi ansiosi e depressivi appare correlata con la frequenza degli attacchi di cefalea, oltre al fatto che la comorbidità psichiatrica è considerata un fattore di rischio per la trasformazione in emicrania (Bigal ME et al., 2008).

Diversi studi hanno dimostrato un aumentato rischio nei pazienti affetti da emicrania di sviluppare disturbi ansiosi e depressivi (Wang YF et al., 2012). In effetti, la maggior parte (51-58%) dei pazienti con emicrania soddisfa i criteri per almeno un disturbo d'ansia nell'arco della vita, mentre diversi studi epidemiologici indicano che i disturbi d'ansia sono circa due volte più comuni nei pazienti che soffrono di emicrania, così come la depressione (Zwart JA et

al., 2003). La sintomatologia ansiosa si presenta raramente da sola, mentre quasi sempre si manifesta in comorbidità con la depressione (28% con ansia da sola, 3,5% con depressione da sola, 19% con ansia e depressione) (McWilliams LA et al., 2003). D'altra parte nella patologia emicranica una netta distinzione tra comorbidità ansiosa, depressione e dolore appare spesso artificiosa in quanto è verosimile che si influenzino reciprocamente dal momento che vengono coinvolte aree cerebrali in larga parte sovrapponibili tra di loro (Baldacci F et al., 2015).

È noto, inoltre, che la corteccia frontale e il sistema limbico influenzano i circuiti che modulano il dolore nel tronco encefalico ed è stato proposto recentemente un modello “neurolimbico” che spiega la correlazione tra dolore, ansia e umore nell’emicrania (Maizels M et al., 2012).

Recenti studi di neuroimaging nei pazienti affetti da emicrania hanno suggerito un’alterata connessione funzionale tra i circuiti che modulano il dolore nel tronco encefalico e i centri corticali. Numerose osservazioni cliniche suggeriscono inoltre che il sistema limbico possa influenzare la presentazione clinica dell’emicrania. In tal senso il modello “neurolimbico” potrebbe aiutare nella comprensione degli attacchi emicranici, delle disfunzioni tra un attacco e l’altro, della progressione verso l’emicrania cronica e delle più comuni comorbidità (disturbi d’ansia e dell’umore, fibromialgia, sindrome dell’intestino irritabile) (Maizels M, 2012). La trasmissione del segnale olfattivo nel cervello coinvolge amigdala, ippocampo, insula, corteccia cingolata anteriore e corteccia orbitofrontale, che sono interessate anche

nell'elaborazione delle emozioni (Soudry Y et al., 2011). L'osmofobia in effetti consiste anche in una componente emozionale di avversione; nonostante l'apparente sovrapposizione nelle strutture neuroanatomiche coinvolte, la correlazione tra osmofobia e aspetti affettivi dell'emicrania non è stata ancora ben esplorata (Wang YF et al., 2012). È anche da notare che la presenza di disturbi psichiatrici nei pazienti con emicrania sembra rappresentare un fattore di rischio per suicidalità (Park SP et al., 2015).

Nonostante l'apparente sovrapposizione nelle strutture neuroanatomiche coinvolte, a tutt'oggi la correlazione tra l'osmofobia, le manifestazioni affettive e la percezione del dolore non è stata ancora ben esplorata (Wang YF et al., 2012).

In ogni caso, una possibile associazione funzionale, supportata dagli studi di neuroimaging, potrebbe spiegare perché l'emicrania sia un disturbo così complesso sia dal punto di vista eziopatogenetico che come presentazione clinica.

Tra i risultati non statisticamente significativi, è da rilevare, come trend, che la suscettibilità ai fattori scatenanti sembra più elevata nei pazienti con osmofobia, così come il numero di giorni di cefalea al mese, la durata di ogni attacco, la durata di malattia emicranica, fotofobia, fonofobia e allodinia. Questo dato appare in linea con l'ipotesi di ipereccitabilità corticale formulata per spiegare alcune caratteristiche dell'emicrania (Zanchin G et al., 2007), così come per i sistemi visivo e uditivo (Stankewitz A et al., 2011).

In definitiva l'attacco di emicrania con osmofobia sembra essere associato ad

una più ampia sensibilità che potrebbe portare ad episodi di cefalea di maggiore durata e di maggiore intensità. I risultati di future ricerche dovranno valutare se la presenza di osmofobia possa rappresentare un fattore di rischio per la trasformazione da una cefalea inizialmente diagnosticata come non emicranica, in una di tipo emicranico, così come è stato ipotizzato per l'allodinia cutanea.

La relazione fra allodinia cutanea ed osmofobia può essere interpretata in diversi modi: secondo una prima teoria la sensibilizzazione centrale indotta da stimoli dolorifici ricorrenti potrebbe indurre una distorsione della sensibilità cutanea ed olfattiva determinando, rispettivamente, allodinia cutanea e osmofobia. In alternativa, una stimolazione olfattiva ricorrente in soggetti con ipersensibilità olfattiva può cooperare con una stimolazione dolorosa ripetuta nell'indurre un processo di sensibilizzazione centrale (Lovati C et al., 2015).

In conclusione, i pazienti che soffrono di attacchi emicranici con osmofobia mostrano caratteristiche cliniche differenti rispetto ai pazienti senza osmofobia. In particolare, dai risultati di questa tesi è stato possibile rilevare la presenza di una maggiore intensità del dolore durante l'attacco, di una maggiore vulnerabilità ai sintomi ansiosi e di una minor frequenza dell'aura.

Ulteriori studi su questo argomento dovrebbero aiutare a definire con maggior precisione i meccanismi coinvolti nella co-processazione e co-modulazione dei sintomi sensoriali nei pazienti affetti da emicrania, sia durante l'attacco che tra un attacco e l'altro. Inoltre, nuove ricerche dovranno aiutare a chiarire se i

sintomi correlati agli odori possano evolvere nel tempo o se possano caratterizzare un particolare sottotipo di emicrania, o comunque se la presenza di osmofobia durante l'attacco emicranico rappresenti un fattore prognostico negativo in termini di risposta al trattamento o di un maggior rischio di cronicizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128(4):932-939.
2. Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Anandamide is able to inhibit trigeminal neurons using an in vivo model of trigeminovascular-mediated nociception. *J Pharmacol Ex Ther* 2004; 309(1): 56-63.
3. Andreou AP, Holland PR, Goadsby PJ. Activation of GluR5 kainate receptors inhibits neurogenic dural vasodilatation in animal model of trigeminovascular activation. *Br J Pharmacol* 2009;157(3):464-473.
4. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011;12(2):115–25).
5. Baldacci F, Vedovello M, Ulivi M et al. Triggers in Allodynic and Non Allodynic Migraineurs. A Clinic Setting Study. *Headache* 2013; 53:152-160.
6. Baldacci F, Lucchesi C, Cafalli M et al. Migraine features in migraineurs with and without anxiety-depression symptoms: A hospital-based study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2015; 132: 74-78.
7. Bergerot A, Storer RJ, Goadsby PJ. Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat. *Ann Neurol* 2007; 61:251-262.
8. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache* 2006;48:7-15.
9. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, Lipton RB. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology* 2008; 70(17): 1525-1533.
10. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course of migraine. Conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 2008; 71:848-855.
11. Bouilloche N, Denuelle M, Payoux P, et al. Photophobia in migraine: an interictal PET study of cortical hyperexcitability and its modulation by pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:978–84.)Cohen AS, Goadsby PJ. Functional neuroimaging of primary headache disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4:105–10.
12. Burstein R, Yarnitsky, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.
13. Burstein R. Almotriptan efficacy in migraine with developing allodynia is as high as the efficacy in migraine without allodynia- but is it the same in migraine with established allodynia? *Headache* 2009;49(3):364-365.

14. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E et al. Thalamic Sensitization Transforms Localized Pain into Widespread Allodynia. *Ann Neurol* 2010; 68:81-91.
15. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: year 2005. *J Headache pain* 2005; 6(3):105-111.
16. Chakravarty A. How triggers trigger acute migraine attacks: A hypothesis. *Med Hypotheses* 2010; 74:750- 753.
17. Charbit AR, Bergerot A, Goadsby PJ. Stimulation of dopaminergic A11 cell group inhibits nociceptive transmission in the trigeminal nucleus caudalis. *Cephalalgia* 2006; 26:1383-1384.
18. Charbit AR, Holland PR, Goadsby PJ. Stimulation or lesioning of dopaminergic A11 cell group affects neuronal firing in the trigeminal nucleus caudalis. *Cephalalgia* 2007; 27:605.
19. Charles A, Brennan K. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. *Cephalalgia* 2009; 29:1115–24.
20. Classey JD, Knight YE, Goadsby PJ. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces Fos-like immunoreactivity within the trigeminocervical complex following superior sagittal sinus stimulation in the cat. *Brain Res* 2001; 907:117-124.
21. De Carlo D, Dal Zotto L, Perissinotto E, Gallo L. Osmophobia in migraine classification: a multicentre study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2010; 30:1486–1494.
22. De Carlo D, Toldo I, Dal Zotto L et al. Osmophobia as an early marker of migraine: A follow-up study in juvenile patients. *Cephalalgia* 2012; 32(5):401-406.
23. Demarquay G, Royet JP, Giraud P, Chazot G, Valade D, Ryvlin P. Rating of olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia* 2006; 26:1123–30.
24. Demarquay G, Royet JP, Mick G, Ryvlin P. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: a H₂¹⁵O- PET study. *Cephalalgia* 2008; 28:1069–1080.
25. Denuelle M, Fabre N. Functional neuroimaging of migraine. *Revue Neurologique* 2013; 169:380-389.
26. Eck J, Richter M, Straube T et al. Affective brain regions are activated during the processing of pain-related words in migraine patients. *Pain* 2011;152(5):1104-13.
27. Edelmayer RM, Le LN, Yan J, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: A potential mechanism of headache pain. *Pain* 2012; 153: 1949–1958.
28. Eikermann-Haerter K, Ayata C. Cortical spreading depression and migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10(3):167-173.
29. Ferrarese C, Appollonio I, Cortelli P et al. Malattie del sistema nervoso. Mc

- Graw-Hill. Milano, 2011.
30. Gilbody S, Richards D, Barkham M. Diagnosing depression in primary care using self- completed instruments: a UK validation of the PHQ-9 and CORE-OM. *Brit J Gen Pract* 2007; 57:650-652.
 31. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP et al. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009; 161:327-341.
 32. Goadsby PJ, Classey JD. Evidence for 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience* 2003; 122:491-498.
 33. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346(4):257-270.
 34. Grosser K, Oelkers R, Hummel T, Geisslinger G, Brune K, Kobal G, Lotsch J. Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 2000; 20:621–31.
 35. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia* 2015; Epub ahead of print.
 36. Hansen, JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonine Gene-Related Peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010;30(10): 1179-1186.
 37. Harriott AM, Schwedt TJ. Migraine is Associated With Altered Processing of Sensory Stimuli. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18:458.
 38. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl. 1): 1–160.
 39. Hirsch AR. Olfaction in migraineurs. *Headache* 1992; 32: 233–236.
 40. Hirsch AR. Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 1998 Jul-Aug;18(6):360.
 41. Johnson KW. Innovative drug development for headache disorders: glutamate. In: Innovative drug development for headache disorders (Olesen J, Ramadan N, eds), 2008;pp 185-194. London, UK: Oxford University Press.
 42. Juhasz G, Zsombok T, Modos EA et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 2003;106(3):461-470.
 43. Kao CH, Wang SJ, Tsai CF, Chen SP, Wang YF, Fuh JL. Psychiatric comorbidities in allodynic migraineurs. *Cephalalgia* 2014; 34:211–218.
 44. Kara I, Sazci A, Ergui E, Kaya G, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5-10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Mol Brain Res* 2003; 111:84-90.
 45. Kelman L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. *Cephalalgia* 2004; 24:

- 940–946.
46. Kelman L. Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: A tertiary care study. *Headache* 2004; 44: 1019–1023.
 47. Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia* 2006; 26:548-53.
 48. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22(1):54-61.
 49. Lee JH, Durand R, Gradinaru V et al. Global and local fMRI signals driven by neurons defined optogenetically by type and wiring. *Nature* 2010; 465(7299):788-92.
 50. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine. *Curr Opin Paediat* 2004; 16:628–36.
 51. Lewis DW. Pediatric migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 481–501.
 52. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008; 63:148-518.
 53. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.
 54. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States; data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41(7): 646-57.
 55. Lovati C, D’Amico D, Bertora P. Allodynia in migraine: frequent random association or unavoidable consequence? *Expert Rev Neurother* 2009; 9(3):395–408.
 56. Lovati C, Giani L, Castoldi D et al. Osmophobia in allodynic migraineurs: cause or consequence of central sensitization? *Neurol Sci* 2015; 36(Suppl1): S145-S147.
 57. MacArthur JD, MacArthur CT. MacArthur Foundation’s Initiative on Depression & Primary Care. *Depression management tool kit* 2009.
 58. Maizels M, Aurora S, Heinricher M. Beyond Neurovascular: Migraine as a Dysfunctional Neurolimbic Pain Network. *Headache* 2012, 52:1553-1565.
 59. Marmura MJ, Monteith TS, Anjum W et al. Olfactory function in migraine both during and between attacks. Department of Neurology Faculty Papers 2014; paper 76. <http://jdc.jefferson.edu/neurologyfp/76>.
 60. McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 2003;106:127–33.
 61. Mitsikostas DD, Sanchez del Rio M, Waeber C et al. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces capsaicin-induced c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis. *Pain* 1998; 76: 239-248.

62. Modgill G, Jette N, Wang JL, Becker WJ, Patten SB. A population-based longitudinal community study of major depression and migraine. *Headache* 2012; 52:422–32.
63. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16:157-168.
64. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;13:1167-1177.
65. Nassini R, Materazzi S, Vriens J, et al. The ‘headache tree’ via umbellulone and TRPA1 activates the trigemi- novascular system. *Brain* 2012; 135: 376–390.
66. Nunes JC, Zakon DB, Claudino LS et al. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 2011;20(6):480-4.
67. Park SP, Seo JG, Lee WK. Osmophobia and allodynia are critical factors for suicidality in patients with migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2015; 16:44.
68. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13.
69. Raffaelli Jr E, Silva-Néto RP and Roesler CP. Dor de cabeça um guia para entender as dores de cabeça e seus tratamentos. 5a edição. Rio de Janeiro: Prestigio Editorial, 2005.
70. Raieli V, Pandolfi E, La Vecchia M, et al.: The prevalence of allodynia, osmophobia and red ear syndrome in the juvenile headache: preliminary data. *J Headache Pain* 2005; 6:271–3.
71. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Interrelations between migraine and tension-type headache in the general population. *Arch Neurol* 1992; 49:914-918.
72. Recker A, Kuburas A, Zhang Z, Wemmie JA, Anderson MG, Russo AF. Role of calcitonin gene-related peptide in light-averse behavior: implications for migraine. *J Neurosci* 2009; 29(27):8798-8804.
73. Reed ML, Buse DC, Manack AN, et al. Prevalence of chronic migraine (CM), headache-related disability and sociodemographic factors in the US population: Results from the American Migraine prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache* 2011;51:28[abstract P58].

74. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2011; 124(Pt12):2490-502.
75. Rocha-filho PA, Marques KS, Torres RC et al. Osmophobia and Headaches in Primary Care: Prevalence, Associated Factors, and Importance in Diagnosing Migraine. *Headache* 2015; 55(6): 840-5.
76. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanism, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10:457-70.
77. Saisu A, Tatsumoto M, Hoshiyama E et al. Evaluation of olfaction in patients with migraine using an odour stick identification test. *Cephalalgia* 2011; 31(9):1023-1028.
78. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24:596-602.
79. Savic I, Berglund H: Passive perception of odors and semantic circuits. *Hum Brain Mapp.* 2004; 21:271–8.
80. Savic I, Berglund H, Gulyas B, Roland P: Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron* 2001; 31:661–8.
81. Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P: Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 2000; 26:735-45.
82. Schoenen J. Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl.2): S77-81.
83. Schulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *The Journal of Headache and Pain* 2015; 16:14.
84. Silva-Néto RP, Peres MFP, Valença MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia* 2014; 34(1):14-21.
85. Silva-Néto RP, Peres MFP, Valença MM. Accuracy of osmophobia in the differential diagnosis between migraine and tension-type headache. *Journal of the Neurological sciences* 2014; 339(1-2):118-22.
86. Sjöstrand C, Savic I, Laudon-Meyer E et al, *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14: 244-251.
87. Snyder RD, Drummond PD. Olfaction in migraine. *Cephalalgia.* 1997; 17:729–32.
88. Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, et al. Olfactory system and emotion: common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011; 128:

- 18–23.
89. Spierings EL, Ranke AH and Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001; 41: 554–558.
 90. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW et al. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder. The GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166:1092-1097.
 91. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the Brain-Neuroimaging Imaging Makes its Mark. *Curr Opin Neurol* 2012; 25(3):252-262.
 92. Stankewitz A, May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. *Neurology*. 2011; 77:476–842.
 93. Thomsen LL, Olesen J. Sporadic Hemiplegic Migraine. *Cephalalgia* 2004; 24:921-928.
 94. Todd JS. Multisensory Integration in Migraine, *Curr Opin Neurol* 2013; 26(3): 248-253.
 95. Todt U, Freudenberg J, Goebel I et al. MTHFR C677T polymorphism and migraine with aura. *Ann Neurol* 2006; 60(5):621-622.
 96. Vargas BB, Dodick DW. The face of chronic migraine: epidemiology, demographics, and treatment strategies. *Neurol Clin* 2009;27:467-479.
 97. Vingen JV, Sand T, Stovner LJ: Sensitivity to various stimuli in primary headaches: a questionnaire study. *Headache* 1999; 39:552–8.
 98. Virtanen R, Aromaa M, Rautava P, Metsähonkala L, Anttila P, Helenius H, Sillampää M. Changing headache from preschool age to puberty. A controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27:294–303.
 99. Wang YF, Fuh JL, Chen SP et al. Clinical correlates and diagnostic utility of osmophobia in migraine. *Cephalalgia* 2012; 32(16):1180-1188.
 100. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 48:109-117.
 101. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA et al. Migraine: a complex genetic disorder. *Lancet Neurol* 2007; 6(6): 521-32.
 102. Wober C, Wober-Bingol. Triggers of migraine and tension-type headache. In: Nappi G, Moskowitz M, eds. *Headache Handbook of Clinical Neurology*, 2011; 3rd edn. Edinburgh: Elsevier: 161-172.
 103. World Health Organization (WHO), Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011.
 104. Zagami AS, Bahra A. Symptomatology of migraines without aura. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM, eds. *The Headaches*, 2006; 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;

- 399-405.
105. Zanchin G, Dainese F, Mainardi F et al. Osmophobia in primary headaches. *J Headache Pain* 2005; 6:213-215.
 106. Zanchin G, Dainese F, Trucco M, et al.: Osmophobia in migraine and tension-type headache and its clinical features in patients with migraine. *Cephalalgia* 2007; 27:1061–8.
 107. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implication for migraine with aura. *J Neurosci* 2010; 30(26): 8807-8814.
 108. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency, The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003; 10:147–52.

TABELLE

TABELLA 1. Caratteristiche dell'emicrania, dell'emicrania senza aura e dell'emicrania con aura.

	M (n=200)	MO (n=156)	MA (n=44)
Età (anni)	38.5±11.4	38.3±11.0	39.2±12.8
Sesso femminile	167 (83.5%)	130 (83.3%)	37 (84.1%)
Durata cefalea (ore)	15.9±12.0	15.2±11.1	18.2±14.6
Cefalea al mese (giorni/mese)	6.7±5.8	6.7±5.7	6.5±6.2
Triggers	7.0±3.7	6.9±3.6	7.3±4.2
ASC-12	5.8±4.2	5.7±4.0	6.1±4.7
GAD-7	8.5±5.2	8.4±5.3	8.9±4.8
PHQ-9	6.1±4.2	6.1±4.1	6.2±4.4

M = emicrania

MO = emicrania senza aura

MA = emicrania con aura

ASC = allodynia symptoms check-list

GAD = generalized anxiety disorder

PHQ = patient health questionnaire.

TABELLA 2. Confronto delle variabili categoriali (pazienti con osmofobia vs pazienti senza osmofobia)

	Con osmofobia (116 pazienti)	Senza osmofobia (84)	p
Sesso femminile	96 (57.5%)	71 (42.5%)	0.889
Dolore pulsante	86 (59.3%)	59 (40.7%)	0.653
Aura	20 (45.5%)	24 (54.5%)	0.083
Fotofobia	102 (59.0%)	71 (41.0%)	0.627
Fonofobia	104 (60.1%)	69 (39.9%)	0.185
Nausea/vomito	101 (61.2%)	64 (38.8%)	0.070
Segni autonomici	43 (63.2%)	25 (36.8%)	0.355
Sede unilaterale	47 (63.5%)	27 (36.5%)	0.288

Per le variabili categoriali è stato utilizzato il test χ^2 con correzione di continuità (per i paragoni multipli è stato considerato significativo un $p < 0.01$).

TABELLA 3. Confronto delle variabili quantitative (pazienti con osmofobia vs pazienti senza osmofobia)

	Con osmofobia (116 pazienti)	Senza osmofobia (84)	p
Età (anni)	39.54±10.97	37.04±11.96	0.126
Cefalea al mese (giorni/mese)	7.08±6.23	6.15±5.05	0.261
Durata di emicrania (anni)	17.28±12.24	13.94±11.46	0.052
Intensità del dolore (VNS)*	8.63±1.30	8.02±1.39	0.002
Durata dell'attacco (ore)	36.25±24.66	27.30±19.87	0.011
ASC-12	6.19±4.29	5.29±3.93	0.13
Triggers	7.55±3.82	6.29±3.46	0.017
GAD-7	9.10±5.50	7.68±4.74	0.057
PHQ-9	6.34±4.15	5.75±4.25	0.324

ASC = allodynia symptoms check-list

GAD = generalized anxiety disorder

PHQ = patient health questionnaire

VNS = verbal numeric score

*statisticamente significativo (t test con correzione di Bonferroni per paragoni multipli)

TABELLA 4.

	B	SE	Wald	df	p	OR	OR (95% CI)	
							Limite inf	Limite sup
Sesso	0.515	0.475	1.174	1	0.279	1.673	0.659	4.246
Età	0.004	0.017	0.048	1	0.826	1.004	0.971	1.037
Aura*	-0.864	0.392	4.850	1	0.028	0.421	0.195	0.909
Cefalea al mese	0.008	0.030	0.080	1	0.777	1.008	0.951	1.069
Durata di emicrania	0.020	0.016	1.593	1	0.207	1.020	0.989	1.053
Dolore pulsante	0.238	0.372	0.408	1	0.523	1.269	0.611	2.632
Dolore unilaterale	0.499	0.343	2.122	1	0.145	1.647	0.842	3.224
Segni autonomici	0.247	0.352	0.493	1	0.483	1.280	0.642	2.553
Fotofobia	-0.169	0.513	0.108	1	0.742	0.844	0.309	2.310
Fonofobia	0.718	0.510	1.982	1	0.159	2.051	0.754	5.573
Nausea/vomito	0.839	0.437	3.684	1	0.055	2.314	0.982	5.451
VNS*	0.330	0.125	6.999	1	0.008	1.391	1.089	1.776
Allodinia	0.383	0.351	1.195	1	0.274	1.467	0.738	2.916
Triggers	0.060	0.050	1.422	1	0.233	1.062	0.962	1.172
GAD-7*	0.095	0.048	3.956	1	0.047	1.099	1.001	1.207
PHQ-9	-0.087	0.059	2.182	1	0.140	0.916	0.816	1.029

Confronto tra gruppi con modello di regressione logistica (p<0.05)

APPENDICI

APPENDICE 1

EMICRANIA SENZA AURA

Descrizione:

Disturbo cefalgico ricorrente con attacchi della durata di 4-72 ore. Gli attacchi sono tipicamente caratterizzati da dolore pulsante a localizzazione unilaterale, di intensità media o forte, peggiorato da attività fisica di routine e associato a nausea e/o fotofobia e fonofobia.

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi¹ che soddisfino i criteri B-D
- B. La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)
- C. La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:
 - 1. Localizzazione unilaterale
 - 2. Tipo pulsante
 - 3. Dolore con intensità media o forte
 - 4. Aggravata o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)
- D. Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:
 - 1. Presenza di nausea e/o vomito
 - 2. Presenza di fotofobia e fonofobia
- E. Non attribuita ad altra condizione o patologia.

EMICRANIA CON AURA

Descrizione:

Disturbo ricorrente che si manifesta con attacchi caratterizzati da sintomi neurologici focali che generalmente si sviluppano gradualmente nell'arco di 5- 20 minuti e durano per meno di 60. La cefalea, con le caratteristiche dell'emicrania senza aura, generalmente segue i sintomi dell'aura. Meno frequentemente la cefalea non ha i requisiti tipici dell'emicrania o è addirittura assente.

Criteri diagnostici:

- F. Almeno 2 attacchi che soddisfino il criterio B (vedi emicrania senza aura)
- G. Aura emicranica che soddisfi i criteri B e C per una delle sottoforme 1.2.1-1.2.6
- H. Non attribuita ad altra condizione o patologia.

Nota: l'anamnesi, l'esame obiettivo generale e neurologico non suggeriscono alcuna condizione o patologia elencate nei gruppi 5-12, oppure l'anamnesi e/o l'esame obiettivo generale e/o l'esame obiettivo neurologico ne suggeriscono la presenza, ma questa viene esclusa da appropriate indagini strumentali, oppure ancora la condizione o patologia è presente, ma gli attacchi di cefalea non si manifestano per la prima volta in stretta relazione temporale con essa.

APPENDICE 2: QUESTIONARIO SULLA SALUTE DEL/DELLA PAZIENTE-9 (PHQ-9)

Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi? (Segni la sua risposta con una "X")	Mai	Alcuni giorni	Per più della metà dei giorni	Quasi ogni giorno
1. Scarso interesse o piacere nel fare le cose	0	1	2	3
2. Sentirsi giù, triste o disperato/a	0	1	2	3
3. Problemi ad addormentarsi o a dormire tutta la notte senza svegliarsi, o a dormire troppo	0	1	2	3
4. Sentirsi stanco/a o avere poca energia	0	1	2	3
5. Scarso appetito o mangiare troppo	0	1	2	3
6. Avere una scarsa opinione di sé, o sentirsi un/una fallito/a o aver deluso se stesso/a o i propri familiari	0	1	2	3
7. Difficoltà a concentrarsi su qualcosa, per esempio leggere il giornale o guardare la televisione	0	1	2	3
8. Muoversi o parlare così lentamente da poter essere notato/a da altre persone. O, al contrario essere così irrequieto/a da muoversi molto più del solito	0	1	2	3
9. Pensare che sarebbe meglio morire o farsi del male in un modo o nell'altro	0	1	2	3

Totale: _____

Patient Health Questionnaire 9-Item scale (PHQ-9)

Il questionario PHQ, nella sua versione estesa, è costituito da tre pagine che vengono

autosomministrate al paziente. Alle risposte positive viene applicato un algoritmo diagnostico che tiene in considerazione otto tipi di diagnosi, distinte in disturbi conclamati (disturbo depressivo maggiore, disturbo di panico, altro disturbo d'ansia, bulimia nervosa) e in disturbi sottosoglia (quei disturbi che soddisfano meno sintomi di quelli richiesti dai criteri diagnostici: altro disturbo depressivo, probabile abuso/dipendenza da alcol, disturbo somatoforme, disturbo da alimentazione incontrollata).

La versione PHQ-9 è un estratto di nove item dalla PHQ (Appendice 2). La depressione maggiore è diagnosticata se 5 o più dei 9 sintomi depressivi dei criteri diagnostici sono stati presenti per almeno la metà dei giorni nelle ultime due settimane e se almeno uno dei sintomi è umore depresso o anedonia. Un altro disturbo depressivo è diagnosticato se 2, 3 o 4 sintomi depressivi sono stati presenti per almeno la metà dei giorni nelle ultime due settimane e se uno di questi sintomi era umore depresso o anedonia. A ognuno dei 9 item viene attribuito un punteggio da 0 (mai) a 3 (quasi ogni giorno); la gravità complessiva del disturbo può quindi variare da 0 a 27.

I punteggi compresi tra 0 e 9 indicano la presenza di una depressione sotto soglia. Il punteggio di 10 viene indicato come punto in cui la sensibilità e la specificità dello strumento vengono riconosciute ottimali per evidenziare depressioni di rilevanza clinica (Gilbody et al., 2007).

Il livello di gravità della depressione viene suddiviso a seconda dei punteggi ottenuti alla PHQ-9: 5-9 = Sintomi depressivi minimi/Depressione sotto soglia; 10-14 = Depressione minore/Depressione maggiore lieve; 15-19=Depressione maggiore moderata; ≥ 20 =Depressione maggiore severa (MacArthur et al, 2009).

APPENDICE 3: GENERALIZED ANXIETY DISORDER 7-ITEM SCALE (GAD-7)

Nelle ultime 2 settimane, con quale frequenza le ha dato fastidio ciascuno dei seguenti problemi?	Mai	Alcuni giorni	Per più della metà dei giorni	Quasi ogni giorno
1. Sentirsi nervoso/a, ansioso/a	0	1	2	3
2. Non riuscire a smettere di preoccuparsi o a tenere sotto controllo le preoccupazioni	0	1	2	3
3. Preoccuparsi troppo per varie cose	0	1	2	3
4. Avere difficoltà a rilassarsi	0	1	2	3
5. Essere talmente irrequieto/a da far fatica a stare seduto/a, fermo/a	0	1	2	3
6. Infastidirsi o irritarsi facilmente	0	1	2	3
7. Avere paura che possa succedere qualcosa di terribile	0	1	2	3

Totale: _____

Generalized Anxiety Disorder 7-item scale (GAD-7)

La GAD-7 è un utile strumento costituito da 7 item con il quale è possibile identificare probabili casi di disturbo d'ansia generalizzata (GAD) (Appendice 3). Inoltre questa scala offre anche un'ottima valutazione della gravità del disturbo, come indicato dal fatto che punteggi maggiori sono fortemente associati con un peggior funzionamento e con più giorni di disabilità.

Un punteggio ≥ 10 rappresenta un ragionevole cut off per identificare i casi di GAD. I cut off di 5, 10, 15 potrebbero essere interpretati rispettivamente come livelli di ansia lieve, moderata, severa (Spitzer RL, 2006).

APPENDICE 4: ALLODYNIA SYMPTOMS CHECK.LIST 12 (ASC-12). **Domanda:**
“durante gli attacchi più forti, quanto spesso le capita di provare una sensazione di dolore sulla pelle facendo le seguenti cose?”

	Non applicabile	Mai	Raramente	Meno della metà delle volte	Metà delle volte o più
Pettinarsi i capelli					
Tirarsi i capelli all'indietro					
Radersi la faccia					
Indossare occhiali					
Indossare lenti a contatto					
Indossare orecchini					
Indossare collane					
Indossare abiti attillati					
Nella doccia con l'acqua che scorre sul viso					
Posare la faccia o la testa sul cuscino					
Esporsi a temperature elevate					
Esporsi a basse temperature					

Totale: _____

Interpretazione dei 12 items della Allodynia Symptom Checklist (ASC-12)

Allodinia	Intervallo ASC
Nessuna	(0-2)
Lieve	(3-5)
Moderata	(6-8)
Severa	9 o più

Punteggio 0 = non applicabile; mai; raramente

Punteggio 1 = meno della metà delle volte

Punteggio 2 = metà o più di metà delle volte

Allodynia Symptoms Check-list 12 (ASC-12)

La sintomatologia allodinica presente al momento dell'attacco emicranico è stata valutata con l'Allodynia Symptoms Check-list 12 (ASC-12, vedi Appendice 4) (Lipton et al., 2008; Bigal et al., 2008). Un punteggio ASC-12 > 2 è stato indicato come cut-off per definire i pazienti come affetti da allodinia: i pazienti con punteggio ≤ 2 sono stati considerati non affetti da allodinia (Lipton et al., 2008); un punteggio tra 3 e 5 corrisponde ad una allodinia lieve; un punteggio tra 6 e 8 indica una allodinia moderata; un punteggio > 8 equivale ad una allodinia grave (Lipton et al., 2008).

APPENDICE 5: LISTA DEI FATTORI SCATENANTI

Stress	Sì / No	Fumo	Sì / No
Fatica	Sì / No	Abbuffata	Sì / No
Rilassamento	Sì / No	Fluttuazioni Ormonali	Sì / No
Eccesso di Sonno	Sì / No	Postura	Sì / No
Privazione del Sonno	Sì / No	Sforzo Fisico	Sì / No
Rumore	Sì / No	Attività Sessuale	Sì / No
Luce	Sì / No	Viaggio	Sì / No
Odore	Sì / No	Cambio di Stagione	Sì / No
Fame	Sì / No	Tempo	Sì / No
Alcol	Sì / No	Caldo	Sì / No
Cibi	Sì / No	Freddo	Sì / No
Altro	Sì / No		

La tabella sopra riportata è già stata pubblicata in un precedente studio (Baldacci F et al., 2013)